

特許保護を求める医療方法に関する発明の具体例

提出委員別

平成 21 年 1 月 26 日
総合科学技術会議
知的財産戦略専門調査会 事務局

事例 1：秋元浩委員

仮想クレーム（再生医療に関する治療方法）

以下の工程からなるパーキンソン病患者の治療方法。

- 1) パーキンソン病患者から細胞を取り出す
- 2) 当該細胞から iPS 細胞を作製する
- 3) iPS 細胞を単離・増殖させる
- 4) 分化決定因子 X(又は 遺伝子のアンチセンス)、ついで分化決定因子 Y(又は × × 遺伝子のアンチセンス)を用いて iPS 細胞を神経幹細胞に分化誘導する
- 5) 神経幹細胞のみを単離・増殖させる
- 6) 増殖させた神経幹細胞を患者の脳に移植する
- 7) 脳に移植してパーキンソン病患者を治療する

(コメント)

上記クレームの範疇で、脳以外の疾患(心筋梗塞、脊椎損傷、白血病、糖尿病、肝臓病等)についても、そのために必要な分化した細胞とそのための誘導因子、培養条件等の種々のバリエーションが考えられるが、再生医療に関する典型的な治療方法として保護されるべき基本クレームの構造は上記の通りであると考える。

仮想クレーム（組織工学との融合した再生医療の治療方法）

以下の工程からなる肝障害患者の治療方法。

- 1) 肝障害患者から細胞を取り出す
- 2) 当該細胞から iPS 細胞を作製する
- 3) iPS 細胞を単離・増殖させる
- 4) 肝臓の部分形状を有するコラーゲン上で iPS 細胞を肝幹細胞又は肝細胞に分化・増殖させる
- 5) コラーゲン上で増殖させた肝幹細胞又は肝細胞を患者に移植する
- 6) 肝障害患者に移植して肝障害を治療する

(コメント)

iPS 細胞技術には、さまざまな材料と複合させて生体内で機能させる組織工学技術との融合も期待できる。強度・形状を確保するために生体内吸収性材料の上に細胞を乗せて増殖・分化させることで、特定の機能及び形状に導くことができる。代表的な生体内吸収性材料としては、人体に害がなく体の中で分解することのできるコラーゲンなどが考えられる。

結論として、iPS 細胞を利用した再生医療は治療方法が発明の本質であり、その本質を保護する必要があると考える。

【参考例】

以下、参考として細胞治療法に関する米国特許の例を紹介するが、この様な細胞を患者に移植する方法を含む発明は、現在の日本では特許保護の対象としては認められていない。

US6759035(特許権者:University of Southern California)

1. A method for decreasing graft rejection of a solid organ by a recipient comprising:
 - a) isolating peripheral blood mononuclear cells (PBMC) from a recipient and an organ donor;
 - b) irradiating T cell-depleted mononuclear cells from said organ donor PBMC;
 - c) combining ex vivo said recipient PBMC with said population of donor irradiated T cell-depleted mononuclear cells with a regulatory composition comprising TGF-□ to induce a population of recipient suppressor T cells;
 - d) expanding said population of recipient suppressor T cells; and
 - e) administering said recipient suppressor T cells to said recipient.

内容:抑制性T細胞を用いて移植片拒絶を防止する方法。レシピエントから単離したPBMCを、照射したドナー由来T細胞枯渇单核細胞と共にTGF-□で処理して、レシピエント抑制性T細胞を誘導し、該レシピエント抑制性T細胞を増殖させた後にレシピエントに戻す。

US5650148(特許権者:The Regents of the University of California)

1. A method for treating defective, diseased or damaged cells in the mammalian central nervous system comprising grafting donor cells into the central nervous system of a subject, said subject or donor cells treated so as to minimize graft rejection, said donor cells genetically modified by insertion of at least one transgene encoding a product or products which directly or indirectly affect the cells into said cells to produce functional molecules in a sufficient amount to ameliorate said defective, diseased or damaged cells in the central nervous system.

内容:中枢神経疾患の治療法。中枢神経系の損傷細胞を修復する機能的分子を産生するように、ドナー細胞を遺伝子操作し、該ドナー細胞を患者の中枢神経系に導入する。

US6808702(特許権者:Board of Regents, the University of Texas System)

1. A method of providing a nitric oxide (NO) within the gastrointestinal alimentary tract of a subject suffering from a gastrointestinal disorder associated with lower levels of NO comprising implanting isolated embryonic neural stem cells directly into the gastrointestinal alimentary tract of the subject, wherein the implanted embryonic neural stem cells produce NO.

内容：低NOレベルに関連する胃腸管疾患の治療法。NOを產生する胚性神経幹細胞を患者の胃腸管に導入。

US6136306(特許権者: The Regents of the University of California)

1. A method of treating a human patient having a tumor, comprising implanting at or around the site of a solid tumor in said patient a cell population comprising alloactivated human donor lymphocytes, wherein said alloactivated human donor lymphocytes are produced by coculturing human donor lymphocytes ex vivo with leukocytes from said human patient, wherein the tumor is selected from the group consisting of melanoma, pancreatic cancer, liver cancer, colon cancer, prostate cancer, and breast cancer, and whereby said patient is treated.

内容：腫瘍治療法。患者リンパ球をドナーリンパ球と培養してアロ活性化ドナーリンパ球を調製し、患者の腫瘍部位に導入。

US7416889(特許権者: Rhode Island Hospital)

1. A method for inducing repair of a joint tissue in a mammal comprising:
removing a sample of synovial membrane from a joint of said mammal;
isolating type B synoviocytes from said membrane to yield a suspension enriched in type B synoviocytes, wherein said isolating type B synoviocytes further comprises removing type A synoviocytes from the suspension; and
introducing said suspension into an injured joint of said mammal, wherein said method does not comprise in vitro cell culture to expand the number of cells.

内容：関節組織修復法。患者から滑膜を取り出し、B型滑膜細胞を単離し、関節損傷部位に導入。

US6866843(特許権者: Viacell, Inc)

1. A method of treating a patient with diabetes mellitus, comprising the steps of:
(a) isolating a nestin-positive pancreatic stem cell from a pancreatic islet of a donor;
(b) expanding the stem cell to produce a progenitor cell;
(c) differentiating the progenitor cell in culture to form pseudo-islet like aggregates; and
(d) transferring the pseudo-islet like aggregates into the patient,
wherein the patient does not serve as the donor for said stem cells of step (a),
and wherein said transferring step (d) treats diabetes mellitus.

内容：糖尿病治療法。ドナーから膵臓幹細胞を単離、膵臓幹細胞を前駆細胞に培養、前駆細胞を偽膵島に分化させ、患者に導入。

事例 2：岡田依里委員

1. 国外すでに特許が取得されたかあるいは取得される可能性のある再生医療等の所謂先端医療分野における発明であるが我が国では特許を取得することができないと考えられる箇所を下線で示す。
2. 上記箇所における発明を今後我が国においても特許取得の対象とすべきと考える理由を付する。

仮想クレーム

神経幹細胞、神経コラーゲン、神経組織胚が含まれる成分を、神経組織胚の動態を誘導するのに十分な分量で(治療に効果的な分量で)、神経胚の動態を誘導するために患者に投与することにより、神経疾患を治療する方法

理由：

1. 治療に有効な状態を特定化することができる。
2. 権利の範囲を特定化することにより、他組織への実施許諾やジョイントベンチャーなどの形で発明を実施する場合に、技術移転を行うにあたった契約を容易とすることができます。
3. 神経胚や幹細胞などによる先端医療分野の治療方法に対して開発のインセンティブを高める。

仮想クレーム

成長を規定することにより骨の組織を修復する“方法”で上昇時間と下降時間の相違において一定の波形をもつ電気信号を生成することにより骨の生成と修復を刺激する方法

理由：

1. デバイスを使うことによる治療方法であり、手術に該当しない。
2. 治療に有効な波形を特定化することができる。
3. 権利の範囲を特定化することにより、他組織への実施許諾やジョイントベンチャーなどの形で発明を実施する場合に、技術移転を行うにあたった契約を容易とすることができます。
4. 現在、電磁波以外の磁気による治療方法が他国で開発されており、当該先端医療分野の治療方法に対する開発インセンティブを高めることができる。

仮想クレーム

一定の密度で一定の間隔において一定時間電気刺激を行うことにより痛みを軽減しつつ腸の閉塞状況を取り除く方法

理由：

1. デバイスを使うことによる治療方法であり、手術に該当しない。
2. 治療に有効な電気刺激時間を特定化することができる。
3. 権利の範囲を特定化することにより、他組織への実施許諾やジョイントベンチャーなどの形で発明を実施する場合に、技術移転を行うにあたった契約を容易とすることができます。

仮想クレーム

一定の神経プロセスが身体の不具合に与える影響を特定化し、その不具合を生じないよう

電気刺激を与えることにより治療する方法

理由:

1. デバイスを使うことによる治療方法であり、手術に該当しない。
2. 治療に有効な電気刺激を、神経系の作動プロセスが身体の不具合に与える影響との関係で、特定化することができる。
3. 権利の範囲を特定化することにより、他組織への実施許諾やジョイントベンチャーなどの形で発明を実施する場合に、技術移転を行うにあたった契約を容易とすることができます。

仮想クレーム

複数の化合物をそれぞれ特定の割合で配合することにより効果的にがんを治療する方法

理由:

1. 化合物1と化合物2を配合する場合、たとえ化合物1と化合物2の双方が公知、ないし非自明性の要件を満たさないものであつたとしても、方法そのものに新規性があり非自明性の要件を満たす場合、特許権を得ることができる。
(化合物1と化合物2の双方が公知、ないし非自明性の要件を満たさない場合、その配合によるものが物の特許として認められないことを前提としている)。
2. 権利の範囲を特定化することにより、他組織への実施許諾やジョイントベンチャーなどの形で発明を実施する場合に、技術移転を行うにあたった契約を容易とすることができます。

事例3: 西山徹委員

代理森岡一 ((社)バイオ産業情報化コンソーシアム研究開発本部 本部長)

医療行為と知的財産のありかた 特に先端技術の再生医療を発展させるために

先端技術である再生医療は生体外での研究が現在盛んであるが、実用化はどうしても生体内でなければできない。生体内すなわち医療行為である。したがって再生医療の発展のためには *in vivo* での実験(医療行為に近い)が発展の鍵と考えている。

医療行為には商用目的、人道目的、研究目的などがあり渾然一体であるが、そろそろいろいろな切り分けが必要な時代にきている。つまり、どのように切り分けるか結論を得ることが早急に求められていると思われる。

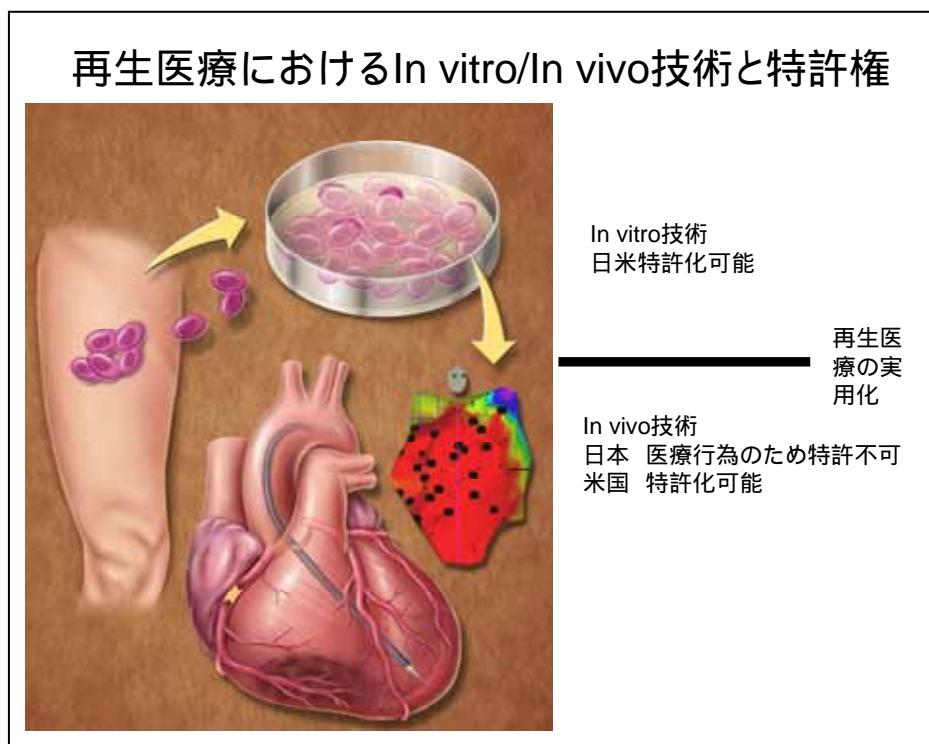


イラスト:advanced cell technology, Inc. HP より引用

(<http://www.advancedcell.com/conference-presentations/>)

仮想クレーム

In vitro で分化誘導した細胞をヒトターゲット部位に輸送、固定する方法

- *In vitro* で培養されている分化前の細胞を分化誘導した後ヒト体内のターゲット部位に輸送し固定化する方法である。
- ヒト体内のターゲット部位として、心臓、肝臓、脾臓、脳などがあるが限定されない。
- ヒトターゲット部位への分化細胞の輸送、固定方法は物理的方法、化学的方法、生物学的方法がある。
- 物理的方法には人工構造体トラップを用いて直接注入する方法がある。

- 物理的輸送方法には分化細胞に磁力体を封入して磁力によってターゲット部位に移動させる方法がある。
- 化学的固定方法には分化細胞の表面をターゲット部位に特異的な抗体で修飾してから注入し、ターゲット部位に固定する方法がある。
- 生物学的固定方法には分化細胞と分化誘導因子産生細胞を共存させる方法がある。また分化誘導因子産生細胞を先にターゲット組織に固定化し、その後分化細胞をターゲット組織付近に注入することによりターゲット部位に集積させる方法がある。

仮想クレーム

ヒトへの転写調節遺伝子直接導入による最終分化細胞への遺伝子再プログラミング方法

- ターゲット臓器に特異的な転写遺伝子の組み合わせを決める方法
 - 膵臓: Ngn3 + Pdx1+MafA などによる外分泌細胞の内分泌細胞化は報告されている
- 遺伝子導入するターゲット部位の細胞の選別
- 生体内細胞直接遺伝子導入方法
 - 電気パルス法、カテーテルに着けた極小注射針の直接注射による導入方法の応用、化学的方法
 - 転写遺伝子産生細胞の共生
- 分化誘導した細胞の選択増殖方法
 - 分化誘導因子産生細胞(ActivinA など)と共生

仮想クレーム ー 1

分化させる細胞の生体内分離同定と選択的増殖方法

- 分化させる細胞の分化能力については *in vitro* の転写因子遺伝子導入実験によって決める。
- 分化させる細胞を生体内で物理的に分離し、クローナルに増殖させるために、ターゲット部位付近で固定化され生体外との連絡ポートを備えたチャンバーを設置する。
 - チャンバーの設置場所は組織学的な知見に基づいて決められる。
 - チャンバーの組成、構造等はいくつも考えられる。ただし、栄養の供給できるように透過膜を備えていることが必要となる。
- 場合によっては、分化させる細胞群をそのままの形で直接肺等に固定させる方法もある。
- ターゲット組織に固定化された分化させる細胞を増殖させるために増殖因子の供給を行う。
 - 増殖因子と分化因子両方を产生するように改変した細胞を同時に分化させる細胞と共に存させることもできる。その場合両因子産生の切り替えは外部より制御できるように遺伝子を改変する。

仮想クレーム —2—1

生体内での分化誘導方法

- 生体内遺伝子導入として通常の *in vitro* 法が使える。
 - 隔離された分化させる細胞に直接あるいは磷酸カルシュームや DEAE デキストラノンと混合した DNA をチャンバーに注入する。
 - 隔離された分化させる細胞に感染性ベクター(アデノウイルス等)に組み込んだ遺伝子を用いる方法がある。その際、ウイルス等が拡散しないよう透過膜を調節する必要がある。
 - リポゾームにターゲット遺伝子を封入し、隔離された分化させる細胞の存在するチャンバーに注入する。隔離された分化させる細胞に生体外部から物理的刺激(電気パルスなど)やセンダイウィルスを使う細胞融合法で共存する DNA を導入する。

仮想クレーム —2—2

遺伝子導入分化誘導開始細胞の選択方法

- 増殖因子や分化誘導因子を外部から供給し、増殖・分化を制御する チャンバー内のこれらの因子をモニターし両因子のバランスを制御する。
- 増殖因子や分化誘導因子の遺伝子を導入した細胞を共存させて自動的に分化誘導開始細胞を増殖・分化を制御する。

仮想クレーム - 3

分化した細胞の生体内維持、組織化する方法

- 増殖因子、分化誘導因子の供給方法として
 - 1 チェンバー(豚臍臓ベータ細胞)、2 チェンバー、体外からの供給がある。
 - あるいは増殖因子、分化因子産生細胞(ActivinA 産生細胞など)の共生させて自動的に因子供給を行う。
 - その際、因子の産生を調節できるような制御(高温や低温での活性化など)機構を産生細胞に持たせる。
 - 分化遺伝子発現調節因子(miRNA など)の発現細胞を共存させる。

事例 4：森下竜一委員

仮想クレーム

切開を必要とする外科手術の 2 週間前に切開予定部位近傍に血管新生(HGF)遺伝子を投与、又は HGF 遺伝子を導入した iPS 細胞を移植することにより、切開後の治癒を促進する方法。

仮想クレーム

血管新生(HGF)遺伝子を4週おきに2回投与し、末梢動脈閉塞疾患を治療する方法。

(備考)

製剤には工夫がないが、投与期間や投与量を工夫することによって効果が増大する場合など。

当社の事例では適切なものはないが、例えば以下の他社事例が挙げられる。

1. A method for the treatment of cystic fibrosis comprising the administration to a patient of a composition comprising a physiologically-effective amount of 2,2-dimethyl butyric acid, or a salt thereof.
2. The method of claim 1 wherein administration is pulsed administration or timed-release administration.
3. The method of claim 2 wherein the pulsed administration comprises a plurality of individual pulses delivered to the patient continuously over a period of 2 hours, 4 hours, 6 hours, 8 hours, 10 hours, 12 hours, 14 hours, 16 hours, 2 days, 3 days, 4, days, 5 days, 6 days, 7 days, two weeks, three weeks or four weeks. (US7265153)

対応する日本出願はなかったので、審査結果を比較できないが、現状では同様のクレームの成立性は低いと考えられる。

仮想クレーム

内視鏡(血管造影)で動脈瘤と考えられる部位の血管壁の状況を確認しながら、治療上最適部位に NF- B デコイを投与、又はデコイで処理した iPS 細胞を移植し治療する方法。

仮想クレーム

(殺腫瘍効果が公知であるが癌細胞以外の細胞へのダメージが大きく全身投与ができる薬剤)を、内視鏡で確認しながら 腫瘍組織に正確に投与する方法。

(備考)

公知の薬剤を既知のデバイスを使って新しい 細胞への投与方法が確立した場合など。

仮想クレーム

公知薬剤 を塗布した(含有させた)素材、又は薬剤で処理した iPS 細胞を、生体の特定部位に埋め込み を治療する方法。

(備考)

デコイを塗布した人口骨、ドラッグエリューティングステント、デコイの歯周病予防／治療法などの発明において、治療においてより効果的な場所、時期をクレームする場合など。

仮想クレーム

ドナーから摘出した移植臓器を NF-B デコイで処理した後、レシピエントに移植し、生着率(生存率)を向上させる方法。

仮想クレーム

心筋に、治療上有効量の HGF をコードする遺伝子を直接投与することからなり、開胸手術せずに、エコー検査によりカテーテルを患部に誘導して遺伝子を投与し、発現した HGF タンパクが纖維化を抑制および／または血管新生を促進することにより、心筋障害を治療する方法。

(備考)

米国ではデバイス使用を謳い疾患限定なしに、治療方法として権利化。

国内ではデバイス使用を謳わ(え)ず疾患限定した、通常の医薬用途で権利化。

1. A method for treating a cardiac muscle disorder comprising administering a therapeutically effective amount of a nucleic acid molecule encoding hepatocyte growth factor (HGF) directly to a part of an affected abdominal lateral cardiac muscle of a mammal using echocardiographic guidance without thoracotomy, wherein the nucleic acid molecule is encapsulated in a Sendai virus (HVJ)-liposome and expresses an HGF protein that reduces fibrosis and/or promotes angiogenesis of the cardiac muscle, thereby treating the cardiac muscle disorder. (US6989374)

【請求項1】 肝実質細胞増殖因子(HGF)遺伝子を有効成分として含有する、心筋症治療剤。 (特許 3865632 号)

仮想クレーム

血管内の選択部位において、心臓近位側および遠位側を同時に閉塞する2つの拡張部を有するカテーテルを配置し、閉鎖された血管内に治療用遺伝子とマイクロバブルを注入し、閉鎖された血管内に超音波を一定時間送達してマイクロバブル圧壊を起こし、選択部位の血管壁細胞内に治療遺伝子を送達することにより、効率的に遺伝子治療を行う方法。

仮想クレーム

虚血性疾患者に血管新生(HGF)遺伝子を投与後、ガウスの磁界を 時間かけることにより、血管新生を促進する方法。

仮想クレーム

患者の皮膚纖維芽細胞を採取し作製した iPS 細胞に血管新生(HGF)遺伝子をトランスフェク

トした後増殖させ、不織布表面に塗布し、それで熱傷部位を覆うことにより、ケロイド形成を抑制し熱傷治療も促進する方法。

仮想クレーム

糖尿病を合併する末梢動脈閉塞患者において、血清中 TGF- β 1 濃度を測定し、ng/ml 以上の高値を示す患者のみに限定することにより、他剤無効例を選択し、これらの患者には血管新生(HGF)遺伝子を4週おきに 2 回投与することにより、他剤 non-responder となる結果 QOL が低下するリスクを避け、確実に治療する方法。

以上